

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de pathologie
Département de neurologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur E. WILDI
Professeur G. GAUTHIER

COMPLICATIONS CEREBRALES
(NEUROVIROSE, TOXOPLASMOSE)
DE DEUX CAS DE MALADIE DE HODGKIN
SOUS TRAITEMENT IMMUNODEPRESSEUR

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Bernard SARBACH

de

Genève

Thèse No 3428

1974

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1975

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de pathologie
Département de neurologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur E. WILDI
Professeur G. GAUTHIER

COMPLICATIONS CEREBRALES

(NEUROVIROSE, TOXOPLASMOSE)

DE DEUX CAS DE MALADIE DE HODGKIN

SOUS TRAITEMENT IMMUNODEPRESSEUR

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Bernard SARBACH

de

Genève

Thèse No 3428

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1975

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Erwin Wildi, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 10 décembre 1974

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse No 3428



Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude au professeur E. Wildi, qui nous a fait l'honneur de présider cette thèse. Ses conseils judicieux et sa grande disponibilité nous ont permis de mener à bien ce travail.

Nos plus vifs remerciements vont au professeur G. Gauthier pour son étroite collaboration.

Nous remercions également les docteurs A.-M. Schindler et J. Cox de leur aide précieuse.

Que l'équipe de la Division de neuropathologie et celle du Laboratoire de photographie trouvent ici l'expression de notre reconnaissance pour leur participation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

Complications cérébrales (neurovirose, toxoplasmose) de deux cas de maladie de Hodgkin sous traitement immunodépresseur

Etude anatomo-clinique

par B. SARBACH

Division de Neuropathologie et Clinique de Neurologie
de l'Université de Genève

Cerebral complications (viral encephalopathy, toxoplasmosis) in two patients with treated Hodgkin's disease

Clinical and pathological study

by B. SARBACH

Abstract.

In his anatomo-clinical description of two cases of Hodgkin's disease treated by immunosuppressive agents and which were complicated by encephalopathy, the author insists on the moderate encephalic inflammatory reaction which he attributes, in part, to the noxious effects of this type of therapeutics on the immune defenses. He further reviews similar case histories from the literature and compares them with his personal observations. The first case, of subacute evolution, may have been infected by two distinct viruses represented by intranuclear inclusions; one having its site within the neurons provoking a moderate localized oedematous zone in the cerebral trunk, the other situated within the neuroglia cells results in a net tissular reaction. In the absence of virological and electron microscopic studies it is impossible to be precise about their true nature. The second case, on the contrary of acute evolution, revealed an extraordinary quantity of intracellular toxoplasma parasites in the periphery of several necrotic areas (Acta neurol. belg., 1975, 75, 65-84).

Key words: Hodgkin's disease; toxoplasmosis; encephalitis; virus disease; inclusion bodies, viral.

A côté des avantages évidents qu'elles apportent au patient, les thérapeutiques nouvelles peuvent être rendues responsables d'affections qu'on n'avait guère le loisir d'observer avant leur introduction. Il n'est que de citer l'augmentation des mycoses cérébrales, rares avant l'usage des antibiotiques et des corticoïdes (Ledebur, 1968), et celle des encépha-

lites à virus cytomégalique, en relation avec les traitements immuno-suppresseurs chez des malades ayant bénéficié d'une greffe rénale (Schneck, 1965 ; Dorfman, 1973). Etant donné le nombre relativement restreint des cas publiés, le clinicien ne pense pas encore systématiquement à la possibilité de telles complications. Ce travail apporte une contribution à l'étude de ce problème en décrivant l'atteinte cérébrale de deux jeunes femmes décédées d'une maladie de Hodgkin, traitée par des agents immuno-suppresseurs.

CAS 1. — Jeune femme née le 30 mars 1949, traitée depuis l'âge de 8 ans par l'hydantoïne pour une épilepsie généralisée. En décembre 1970 apparaissent des adénopathies cervicales et axillaires gauches, dont l'histologie fait poser le diagnostic de maladie de Hodgkin. En janvier 1971, une nouvelle biopsie suggère une réaction à l'hydantoïne. Malgré l'interruption de ce traitement pendant deux mois et demi, les adénopathies ne régressent pas. En mars, une laparotomie exploratrice met en évidence une infiltration hodgkinienne de la rate, qu'on enlève ; on pose alors le diagnostic de malade de Hodgkin au stade III A. D'avril à août, la maladie est soumise à une cobaltothérapie médiastinale, puis abdominale. Entre les deux séries d'irradiations, elle est atteinte de rougeole au cours d'une petite épidémie. Dès novembre, elle bénéficie d'un traitement comprenant vinblastine et cyclophosphamide. Au début décembre s'installent un engourdissement et des paresthésies de l'hémiface et du membre supérieur gauches, suivis de mouvements cloniques. Cette symptomatologie motive l'admission le 21 décembre 1971.

Examen clinique.

Patiente en mauvais état général, afébrile. Pouls 100/mn, tension artérielle 120/70 mm de Hg. Des divers status, seul le neurologique est anormal : hémiparésie gauche prédominant au membre supérieur avec diminution des sensibilités superficielle et profonde, mouvements cloniques intermittents de l'hémiface et du membre supérieur gauches.

Examens de laboratoire.

Vitesse de sédimentation 88/103 mm, hémoglobine 11,7 g/l, leucocytes 6000/mm³, répartition normale (plus tard lymphopénie 3 %), thrombocytes 430.000/mm³. Chimisme sanguin (glucose, azote uréique, électrolytes, tests hépatiques, électrophorèse et immuno-électrophorèse des protéines), urines et liquide céphalo-rachidien : valeurs normales.

En dépit du traitement antiépileptique, les crises comitiales évoluent rapidement vers un état de mal partiel. L'électroencéphalogramme révèle des décharges temporo-rolandiques droites, la gamma-encéphalographie un foyer pariétal d'hyperactivité modérée du même côté. L'artériographie carotidienne droite et l'encéphalographie gazeuse sont normales. Bien qu'on ne puisse exclure une atteinte médicamenteuse due aux antimitotiques, la suspicion d'une invasion méningée diffuse par le lymphogranulome fait entreprendre une radiothérapie cérébrale associée à des injections intrarachi-

diennes de méthotrexate. L'inefficacité de cette thérapeutique et l'apparition de crises partielles à droite font évoquer le diagnostic de leucoencéphalopathie multifocale progressive ; en effet, si les crises continues cessent à gauche en raison de l'installation d'une hémiplegie complète, l'hémicorps droit est à son tour le siège de convulsions subintrantes. La malade devient hypotonique, somnolente, elle ne réagit plus à la douleur, ses réflexes tendineux sont abolis et elle décède en insuffisance ventilatoire le 15 janvier 1972, soit un mois et demi après le début de la symptomatologie neurologique.

La *vérification anatomique* (A. 39/72) ne montre nulle part de tissu tumoral macroscopique, tant au niveau des organes que des territoires ganglionnaires. On retrouve les traces de l'évidement ganglionnaire sus-claviculaire gauche, de la splénectomie et de l'ovariopexie. Les cinq lobes pulmonaires contiennent des foyers de broncho-pneumonie et une bronchiolite oblitérante sur aspiration. L'histologie des ganglions est celle d'une maladie de Hodgkin guérie, avec fibrose quasi généralisée et plasmocytose importante, telles qu'on les rencontre après radiothérapie.

Etude neuropathologique.

L'examen macroscopique de l'encéphale après fixation formolée (1415 g, dont 169 pour le cervelet et le tronc cérébral) ne révèle pas de tissu tumoral mais des cicatrices de ramollissements corticaux incomplets, bilatéraux, discontinus, plus nombreux et plus étendus à droite (plusieurs cicatrices sur le lobe pariétal, une sur T1 et une plus petite sur la péricalluse) qu'à gauche (partie supéro-postérieure de l'écorce pariétale et lèvre supérieure de la calcarine).

Histologiquement, on note dans un *noyau de Burdach* un foyer de spongieuse, proportionnellement forte par rapport à des infiltrats inflammatoires périveineux quasiment inexistant (fig. 1). Isolé sur toute la hauteur du tronc cérébral, ce foyer contient des inclusions intranucléaires éosinophiles volumineuses (fig. 2). Celles-ci sont dans une proportion de trois neurones pour un astrocyte. Disposées au centre d'un halo clair, uniques le plus souvent, mais parfois doubles, elles coexistent avec le nucléole, conservé dans la plupart des cas. La substance de Nissl paraît elle aussi résister assez bien à l'envahissement viral, car il est très fréquent d'en voir des particules proches de la membrane cellulaire, la chromatolyse n'occupant que le centre du cytoplasme. Le virus en cause ne provoque pas une nécrose aiguë du neurone, tel que c'est le cas par exemple dans l'herpes simplex. Il y a toutefois, disséminés parmi les précédents, quelques neurones nécrosés, à protoplasme éosinophile et à noyau hyperchromique et rétracté, trop modifiés pour qu'on puisse affirmer qu'il y ait eu une inclusion à leur intérieur. La cause de ces nécroses neuronales pourrait être rapportée à un accident anoxique, puisque cette malade présente dans son écorce des lésions de même pathogénie. Il n'y a aucune prolifération réactionnelle, tant de la macro- que de la microglie.

A la hauteur de la *jonction ponto-mésencéphalique*, l'inflammation parenchymateuse se réduit à un foyer de condensation microgliale isolée très

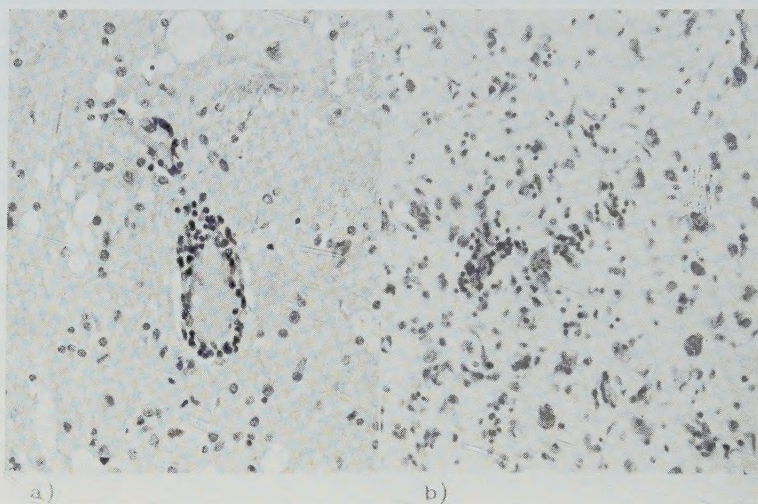


FIG. 1.

a : Bulbe, noyau de Burdach (Paraffine, HE, 256 x). Petit manchon inflammatoire périveinulaire, essentiellement lymphocytaire. Absence de réaction cellulaire parenchymateuse. Discrète spongieuse.

b : Ecorce cérébrale (Paraffine, HE, 256 x). Petit foyer glial réactionnel parenchymateux. Intégrité des neurones.

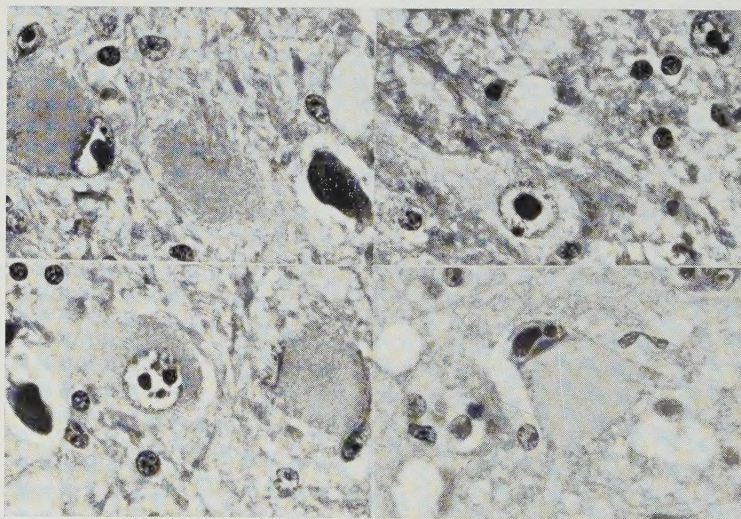


FIG. 2. — Bulbe, noyau de Burdach (Paraffine, HE, 640 x). Neurones tuméfiés et partiellement tigrolytiques, dont les noyaux contiennent une ou deux inclusions, et qui ont conservé leur nucléole. Près de l'angle supérieur gauche, présence d'une inclusion dans un noyau astrocytaire. Dans la moitié gauche, deux neurones rétractés, hyperchromiques (en voie de nécrose ?).

modeste. On retrouve quelques neurones d'aspect anoxique dans le pied du pont comme dans le bulbe.

Les lésions virales ont dans le *corps strié* un aspect un peu différent : dans quelques petits foyers encéphalitiques siégeant surtout dans le putamen, caractéristiques par des plasmocytes libres dans le tissu et par une réaction astrocytaire et microgliale nettement plus importante que dans le bulbe (fig. 3), on note des inclusions intranucléaires nombreuses dans les astrocytes et les oligodendrocytes. Aux points où la réaction inflammatoire du parenchyme est la plus accentuée, les neurones sont raréfiés, mais dans la

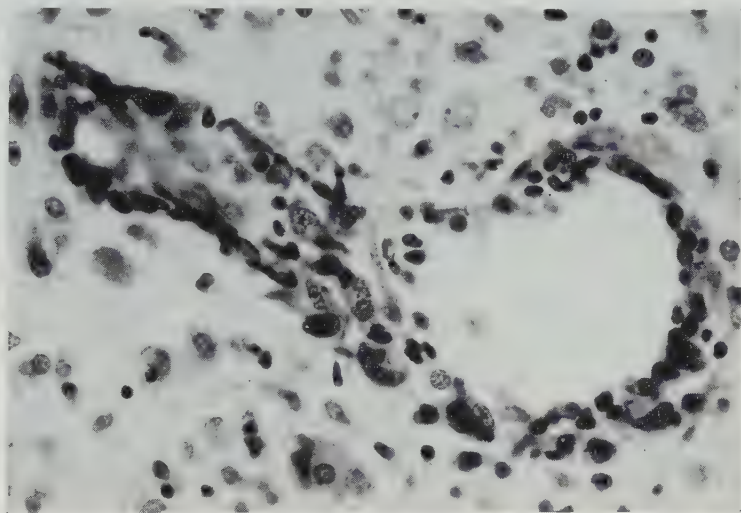


FIG. 3. — Putamen (Celloïdine, Nissl, 640 $\times$). Détail d'une infiltration lymphoplasmo-cytaire périveineuse. A noter dans la partie supérieure du cliché deux noyaux d'astrocytes réactionnels.

marge de ces petits foyers, leur cytologie est normale, et aucun d'eux ne contient d'inclusion intranucléaire. C'est là un point important distinguant ces lésions de celles du bulbe.

La substance grise de l'*avant-mur* et du *noyau amygdalien* ne montre que quelques lymphocytes périveineux.

Dans chaque hémisphère, la *corne d'Ammon*, exempte de cicatrice anoxique, ne contient aucune inclusion neuronale ou gliale, ni aucune réaction inflammatoire.

La pathologie de l'*écorce* se présente sous deux formes : cicatrices laminaires de ramollissements, visibles à l'œil nu, et foyers inflammatoires.

Les cicatrices, discontinues, occupent essentiellement les couches IIIb et IV. Elles sont caractérisées par une hyperémie avec raréfaction des gaines de myéline, une fragmentation de celles qui subsistent et une disparition presque totale des neurones. La réaction gliale comporte de nombreux bâton-

nets, quelques astrocytes tuméfiés, quelques plasmocytes périvasculaires et parenchymateux, sans gliofibrillose marquée. Dans certaines de ces cicatrices, on met en évidence un nombre très restreint d'inclusions, qui nous ont paru occuper plus souvent les oligodendrocytes que les astrocytes.

Les foyers encéphalitiques sont extrêmement peu inflammatoires, sous forme d'infiltrats lymphoplasmocytaires périvasculaires et de plasmocytes libres dans le tissu. Ils sont contigus ou disposés à distance des cicatrices, assez segmentaires, uniquement corticaux mais non systématisés à certaines couches. On note à leur intérieur un oedème modeste, une augmentation des astrocytes et des

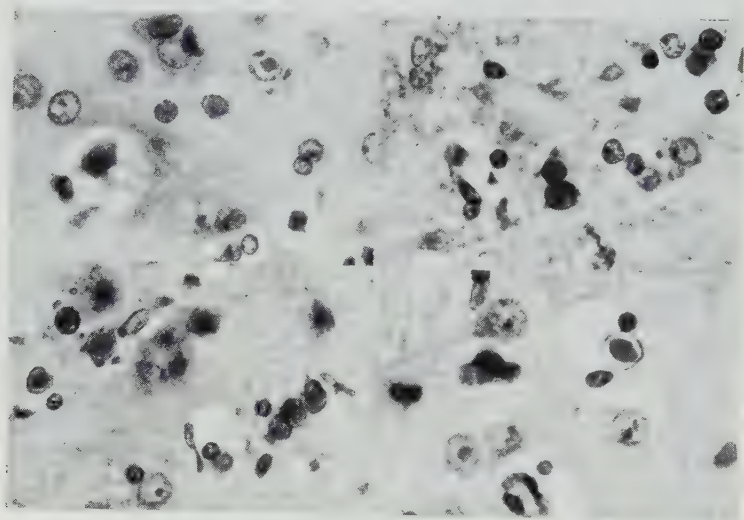


FIG. 4. — Ecorce pariétale (Celloïdine, HE, 640 $\times$). Inclusions dans des noyaux d'astrocytes, la plupart d'entre elles entourées d'un halo clair, d'autres remplissant encore complètement le noyau.

bâtonnets, une conservation relative des neurones et des inclusions intranucléaires nombreuses dans les astrocytes et les oligodendrocytes, exceptionnelles dans les neurones (fig. 4). Certaines de ces inclusions remplissent tout le noyau, d'autres ont rétractées. La partie distale des axes blancs située immédiatement sous ces foyers corticaux est occupée par une spongieuse que nous avons notée nettement plus accentuée que sous les cicatrices.

Commentaires.

La pathogénie des lésions cérébrales peut être envisagée de la manière suivante : les cicatrices corticales laminaires sont la conséquence des convulsions subintrantes, elles-mêmes vraisemblablement déclenchées par la dissémination des foyers encéphalitiques nombreux et souvent éloignés des cicatrices. Tous ces foyers sont caractérisés par la présence d'inclusions intranucléaires, essentiellement oligogliales et astrogliales dans le

corps strié et l'écorce, essentiellement neuronales dans le noyau de Burdach. La préservation si fréquente des nucléoles et la tigrolyse incomplète des neurones de ce noyau nous paraissent être des indices significatifs d'un développement lent d'un virus, beaucoup mieux toléré que dans l'encéphalite herpétique par exemple, d'habitude fortement polioclastique. Cette hypothèse est soutenue en partie par la discrétion extrême de la réaction inflammatoire, vasculaire et parenchymateuse. Nous avons donc affaire à une polioencéphalite dont le virus, faute de culture et de vérification au microscope électronique, ne peut être précisé.

Pour tenter d'élucider sa nature, nous avons réuni dans le tableau I les rares cas d'encéphalites à inclusions, secondaires à un traitement immunosuppresseur, cités dans la littérature. Y figurent deux cas (Breitfeld *et al.*, 1973) de panencéphalite sclérosante subaiguë (Conférence 1968), rendus particuliers par l'association avec une hémopathie maligne traitée. La leucoencéphalopathie multifocale progressive (Aström *et al.*, 1958), due à un virus du groupe papova (Narayan *et al.*, 1973), suspectée cliniquement chez notre malade, n'entre pas en ligne de compte, car il s'agit d'une entité aux caractéristiques morphologiques bien définies (Richardson, 1961), qui font défaut ici. Nous écartons aussi la seule observation (Glaser et Pincus, 1969) d'encéphalomyélite paranéoplasique (Dorfman *et al.*, 1972) dans laquelle des inclusions ont été démontrées; en effet, l'étiologie de cette affection rare reste mystérieuse, bien que sa ressemblance histologique occasionnelle avec l'encéphalite herpétique ait été évoquée (Dayan *et al.*, 1967). Il importe de citer encore les encéphalites apparaissant chez des sujets souffrant d'une insuffisance congénitale de l'immunité (Dayan, 1971; Verhaart, 1961; White *et al.*, 1972). La présence d'inclusions n'y étant pas signalée, nous les excluons de cette confrontation.

Compte tenu de l'utilisation de plus en plus répandue en thérapeutique des agents déprimant l'immunité (stéroïdes, cytostatiques, irradiations), le nombre d'encéphalites à inclusions liées à un tel traitement est extrêmement limité. Il ressort du tableau qu'il s'agit de sujets ne dépassant qu'à deux reprises la quarantaine. Peut-on en conclure que le jeune y est plus sensible, de même qu'il est aussi le plus souvent touché par les encéphalites à inclusions spontanées? La durée d'évolution est variable; en général brève, elle n'est prolongée, comme c'est la règle, que dans un cas de panencéphalite rougeoleuse (Breitfeld *et al.*, 1973). En ce qui concerne le processus inflammatoire, il respecte plus souvent les méninges et les vaisseaux que le parenchyme. La réaction gliale est notée dans la majorité des cas, dans l'ensemble plus faible que dans les encéphalites spontanées, parfois même minime (Breitfeld *et al.*, 1973; Schneek, 1965), cas personnel ou nulle (Lyon, 1972;

Encéphalites à inclusions liées à un traitement immunosuppresseur

a — / = pas de renseignement ; + = présence de ; — = absence de
b — (+) = réaction inflammatoire très discrète

c — N = neurone ; A = astrocyte ; O = oligodendrocyte ; G = glie ; E = cellule endothéliale ; n = intranucéaires ; p = intraprotoplasmiques

Price *et al.*, 1973). Cela laisse entrevoir que la glie est moins affectée que le mésenchyme par les substances diminuant les défenses de l'organisme. Nous pensons pouvoir établir une relation entre cette insuffisance de la réaction inflammatoire et le déficit immunitaire que notre patiente a pu présenter ; en effet, la maladie de Hodgkin (Symposium, 1973 ; Wiernik, 1974) s'accompagne dans ses stades avancés, et même une fois guérie, de perturbations immunologiques importantes, touchant surtout l'immunité cellulaire ; ces troubles peuvent être aggravés par le traitement (Hoerni *et al.*, 1969 ; Sell, 1968 ; Young *et al.*,

TABLEAU II

Auteur	Rougeole	Symptômes neurologiques b	Formule sanguine	Liquide céphalo-rachidien
Price <i>et al.</i> (1973)	Non	Crises partielles, hémiplegie, hémianopsie, dysarthrie, dysphagie, état de mal (7) c	Normale	Protéines : 59 mg % 1 cellule/mm ³
Breitfeld <i>et al.</i> (1973) Cas 2	Oui (8) a	Somnolence, crises partielles (1½) c	Normale	Protéines : 81 mg % Acellulaire
Lyon (1972) Cas 3	Oui (4) a	Crises partielles, état de mal (8) c	Lymphopénie	Normal d
Cas personnel	Oui (7) a	Crises partielles, hémiplegie, hémianopsie, état de mal (6) c	Lymphopénie	Protéines : 22 mg % 3 polynucléaires /mm ³ rares lymphocytes

a — Nombre de mois avant le décès

b — Selon l'ordre d'apparition

c — Durée d'évolution en semaines

d — Pas de précision

1973). Il y a toujours des inclusions intranucléaires dans les neurones, accessoirement dans la glie. Un seul cas (Crompton *et al.*, 1965) fait exception par leur siège purement oligodendroglial, peu compatible d'ailleurs avec l'origine herpétique suspectée.

Notre observation peut être rapprochée de celles de Price, de Breitfeld (cas 2) et de Lyon (cas 3) par un certain nombre de concordances : rougeole dans les antécédents, histoire clinique et durée d'évolution superposables, modicité des réactions liquidiennes et sanguines, ressemblance histologique (tabl. II).

L'analyse des cas décrits ne nous permet pas de préciser la nature du ou éventuellement des agents présents dans le nôtre. Nous ne pouvons en effet pas exclure l'existence de deux virus car, si dans le tronc céré-

bral l'inflammation est quasiment nulle et les inclusions surtout neuronales (herpès ?), en revanche dans les noyaux centraux et l'écorce elle est plus manifeste et les inclusions pour la plupart gliales (myxovirus ?). Ce point de vue n'est pas purement théorique, puisqu'une infection simultanée par le virus herpétique et un myxovirus a été démontrée à deux reprises déjà (Berry *et al.*, 1970 ; Dayan, 1971). Enfin, l'éventualité d'une étiologie virale de la maladie de Hodgkin doit être envisagée. En effet, une élévation significative du taux des anticorps dirigés contre le virus d'Epstein-Barr a pu être mise en évidence dans un groupe de malades (Wiernik, 1974). Il est évidemment prématuré de tirer des conclusions de cette hypothèse pathogénétique, qui mérite pourtant d'être relevée.

CAS 2. — Femme née le 19 juillet 1937, dans les antécédents de laquelle on relève un mégacôlon congénital. Depuis son seul accouchement, en novembre 1966, elle se plaint d'asthénie, de perte de poids et de douleurs vertébrales diffuses. Au début de 1967 apparaissent des adénopathies cervicales bilatérales et susclaviculaire droite, dont l'histologie révèle une maladie de Hodgkin à cellularité mixte. Elle est soumise à une cobalthérapie cervicale et médiastinale. En février 1968, l'état général se péjorant, un bilan clinique démontre de nouvelles adénopathies abdominales et inguinale droite. On pratique une radiothérapie abdominale, qui est mal supportée ; la malade reçoit alors de la vinblastine d'avril 1968 à juillet 1969, période pendant laquelle elle ne présente aucun symptôme. Au cours des trois mois qui suivent, elle subit à nouveau une radiothérapie abdominale en raison d'une accélération de la vitesse de sédimentation. L'état général reste satisfaisant jusqu'en février 1972, où une nouvelle hospitalisation est décidée après plus de deux ans de rémission, en raison d'un amaigrissement, d'une fièvre intermittente et d'un oedème douloureux du flanc droit. On pratique une laparotomie avec splénectomie de principe et biopsie hépatique. Si l'histologie splénique est normale, celle du foie montre une discrète cholangite chronique non spécifique. Au cours du séjour l'adénopathie inguinale droite s'accroît et sa nature lymphogranulomateuse est prouvée au microscope. La malade quitte l'hôpital en mars avec un traitement de prednisone et de cyclophosphamide, ce dernier médicament remplacé par de la procarbazine en décembre. A ce moment, elle est atteinte d'un zona qui va se généraliser et qui régresse rapidement sous antibiothérapie, corticothérapie et radiothérapie locale. On administre alors de la vincristine, qui est très mal tolérée, et on lui substitue une association de chlorméthine et de prednisone. En août 1973, une péjoration considérable de l'état général, avec dyspnée intense, motive encore une hospitalisation.

Examen clinique.

Etat général médiocre (53 kg pour 172 cm) ; fièvre matinale à 39° ; adénopathies axillaires et inguinales droites volumineuses ; masse mal délimitable

du flanc droit, comblant postérieurement la loge rénale. Tension artérielle 110/50 mm de Hg, pouls 100/mn, régulier. Polypnée, avec accentuation du murmure vésiculaire sur la plage pulmonaire gauche, sans foyer. Atrophie musculaire, aréflexie tendineuse et hypoesthésie des membres inférieurs (séquelles du traitement à la vincristine).

Radiographie du thorax.

Réaction pleurale pariétale droite et diaphragmatique gauche, augmentation des hiles, infiltration trabéculaire de la plage pulmonaire gauche.

Fonctions pulmonaires.

Syndrome restrictif (capacité vitale 1440 ml) et diminution de la diffusion au CO (6,5 ml/mn/mm de Hg).

Examens de laboratoire.

Vitesse de sédimentation 68/109 mm, hémoglobine 9,6 g %, leucocytes 3300/mm³ (répartition : neutrophiles segmentés 39 %, non segmentés 53 %, éosinophiles 1 %, basophiles 2 %, monocytes 3 %, lymphocytes 2 %), thrombocytes 145.000. Protéines 45 g/l, azote uréique, calcium et phosphore normaux. Biologie hépatique : augmentation des phosphatases alcalines à 97 UI/l et des leucine-amino-peptidases à 57 UI/l. Frottis de gorge, cultures des expectorations, des urines et hémocultures stériles.

Test de Mantoux négatif. Sérologie virale positive pour parainfluenza 3. Réactions sérologiques pour le toxoplasme : immunofluorescence positive à 1 : 80 pour les anticorps antitoxoplasmiques IgM (résultat obtenu après l'exitus).

L'atteinte pleuro-pulmonaire est attribuée à une invasion tumorale, un processus infectieux paraissant pouvoir être écarté. Une chimiothérapie par CCNU et ICDT est entreprise.

Dix jours après sa sortie, soit le 16 septembre 1973, veille du décès, la patiente devient désorientée et sombre rapidement dans un profond coma. A l'entrée à l'hôpital, elle est fébrile à 39,5°, tachycarde à 160/mn ; la tension artérielle est de 110/80 mm de Hg.

Examen neurologique.

Coma sans réaction à la douleur, mouvement de va-et-vient horizontal permanent des globes oculaires, spasticité en extension des membres et de la nuque, signe de Babinski bilatéral.

Examens de laboratoire.

Hématocrite 48 %, Na 126 meq/l, K 6,3 meq/l, Cl 97 meq/l, CO₂ 17,5 meq/l, pH 7,38, pCO₂ 27 mm de Hg, pO₂ 71 mm de Hg, saturation artérielle O₂ 96 %, azote uréique 269 mg/l, taux de prothrombine 80 %. Liquide céphalo-rachidien xanthochromique (hématies 100/mm³, lymphocytes 28/mm³, protéines 1060 mg/l, glucose 1,13 g/l, Na 137 meq/l, K 3,4 meq/l). Culture des expectorations : candida stellatoidea. Sédiment urinaire : purée de bâtonnets. Hémocultures négatives.

Parmi les diagnostics évoqués, on retient surtout ceux d'un choc toxico-infectieux et d'une encéphalite. Malgré un traitement intensif visant à combattre les troubles hydro-électrolytiques, le choc et l'infection, la patiente décède vingt-quatre heures après son admission, sans avoir repris conscience.

A la *vérification anatomique* (A. 819/73), l'extension de la maladie de Hodgkin est ganglionnaire généralisée, musculaire (flanc droit, diaphragme,

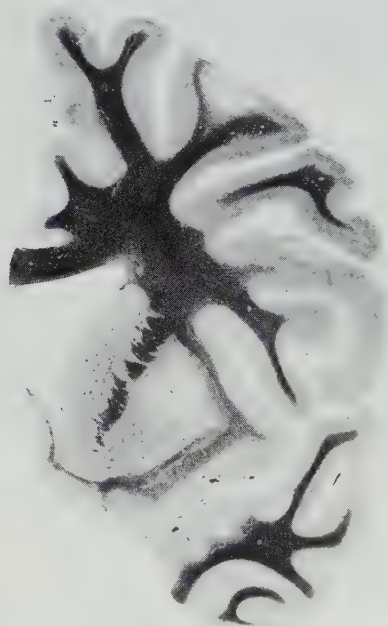


FIG. 5. — Région fronto-temporale (Celloïdine, PTAH).

Un foyer de nécrose occupant le putamen,
un second l'écorce et une partie de l'axe blanc de F2.

région intercostale antérieure droite), pleurale et vertébrale. On retrouve les traces de la splénectomie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie. Les deux poumons contiennent quelques foyers disséminés de bronchopneumonie. Il existe une cystite aiguë. Histologiquement, la majeure partie de la tumeur est constituée de fibrose dense et de nécrose, la composante maligne n'étant représentée que par des histiocytes atypiques. Le parenchyme hépatique et deux petites rates surnuméraires sont indemnes. Nulle part on ne met en évidence de toxoplasme dans les préparations microscopiques des différents organes examinés.

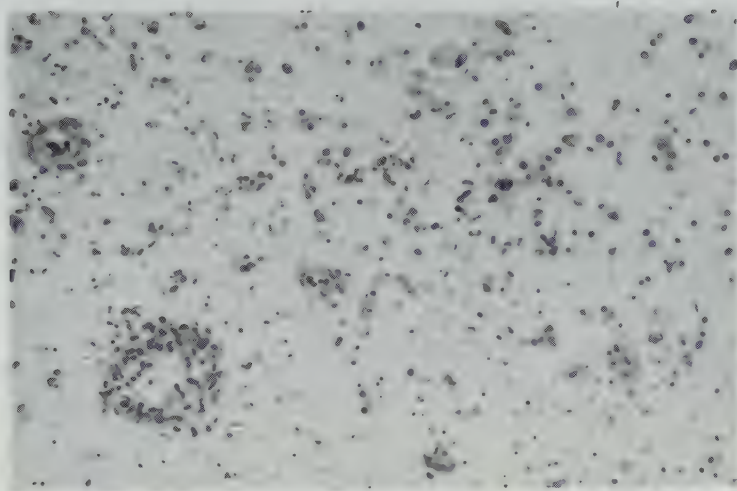


FIG. 6. — (Celloïdine Nissl, 256 $\times$). Périphérie de la nécrose.
Dispersion de toxoplasmes isolés.
Modeste réaction inflammatoire (en bas à gauche).

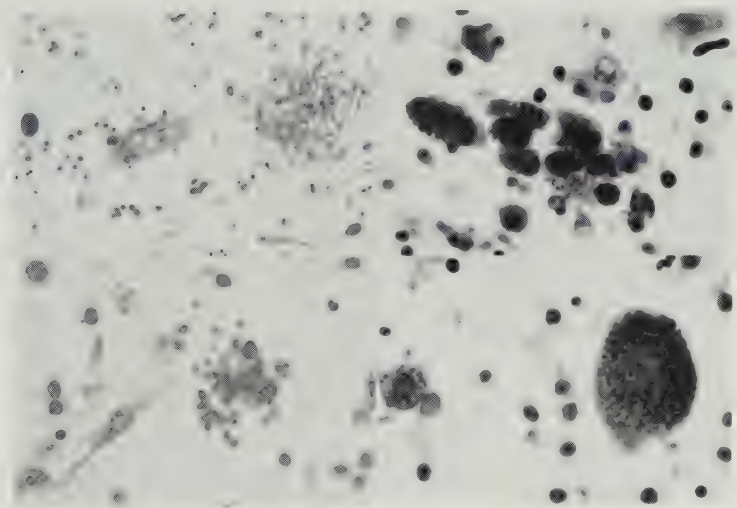


FIG. 7 — (Celloïdine, Nissl.)
A gauche, colonies denses de toxoplasmes (256 $\times$ et 640 $\times$)
A droite, pseudokystes toxoplasmiques groupés en haut isolés en bas (640 $\times$).

Etude neuropathologique.

A l'examen macroscopique de l'encéphale après fixation formolée (1356 g, dont 178 pour le cervelet et le tronc cérébral), les seules lésions visibles consistent en quatre petits foyers de nécrose, verdâtres, à limites imprécises, non entourés d'une hyperémie ni d'un liseré inflammatoire ou tumoral. Ces nécroses siègent soit dans l'écorce ou au-dessous d'elle ou encore dans le putamen gauche ; le diamètre des plus étendues ne dépasse guère 1 cm (fig. 5). Les méninges, fines, ne portent aucun signe d'une invasion inflammatoire ou tumorale.

La formule histopathologique des quatre nécroses est tout à fait comparable. Il s'agit de lésions fraîches, à l'intérieur et à la périphérie desquelles les phénomènes inflammatoires, extraordinairement modestes, ne se manifestent qu'en de très rares points (fig. 6). En bordure, de petits foyers d'oedème inflammatoire tendent à confluer en une zone entourant la nécrose principale. Ils contiennent une forte quantité de toxoplasmes, libres ou dans des pseudokystes (fig. 6 et 7). Ces organismes sont exceptionnels dans des cellules qui, très altérées, ne peuvent plus être identifiées. Les plages d'oedème subissent elles-mêmes une nécrose centrale dès qu'elles atteignent une certaine taille. C'est sans doute à la suite de leur confluence que la nécrose s'agrandit. A noter que cette dernière ne renferme pas de toxoplasme. Les méninges recouvrant les lésions et les vaisseaux sont pratiquement dépourvues d'infiltration inflammatoire.

Commentaires.

Si les lésions cérébrales de la toxoplasmose congénitale sont bien connues (Frenkel *et al.*, 1951 ; Bamatter, 1971), l'encéphalite toxoplasmique acquise est en revanche assez exceptionnelle, qu'il s'agisse de la forme sporadique, associée ou non à une toxoplasmose systémique, ou de la forme liée à une dépression de l'immunité (traitement immunosuppresseur, affections malignes (Frenkel, 1972).

L'histologie de l'encéphalite toxoplasmique spontanée (Frenkel, 1972) est caractérisée par des nécroses focales, cernées de nodules microgliaux. Ceux-ci sont réactionnels à la nécrose cellulaire et à la présence de toxoplasmes libres dans le tissu ; en effet, les organismes intracellulaires n'entraînent généralement pas de réaction inflammatoire. On observe parfois des nodules gliaux apparemment plus âgés, composés de microglie et d'astrocytes, indépendants des zones nécrotiques. Les vaisseaux sont volontiers envahis par le processus infectieux. Les infiltrats lymphocytaires périvasculaires sont abondants, contrairement à ce qui se passe chez notre malade, où la réaction inflammatoire est extrêmement modeste. C'est là la principale différence morphologique entre les deux formes distinguées plus haut. Cette discrétion des phénomènes inflammatoires se retrouve dans plusieurs cas du tableau III, où sont groupées les descriptions d'encéphalite toxoplasmique (à l'exclusion des cas non

TABLEAU III
Encéphalite toxoplasmique chez des sujets sous traitement immunosuppresseur

Auteur	Sexe/ Âge	Maladie de base	Traitement Immunosuppresseur			Durée d'évolution du syndrome neurologique	Toxoplasmose extracérébrale	Lésions toxoplas- miques du SNC	Intensité des phénomènes inflammatoires		
			Steroides	Cytostatiques	Rx				Parenchyme	Vaisseaux	Méninges
Reynolds et al. 1966 Flament-Durand et al. 1967	M/20 M/25	Grefte rénale Grefte rénale	+	+	—	11 jours 2 1/2 mois	+	Encéphalomyélite Encéphalite granulomateuse	+	+	/
Chatak et al. 1970	Cas 3 F/35	Grefte rénale	+	+	—	2 semaines	—	Encéphalite granulomateuse	+	+	/
Vietzke et al. 1968	Cas 1 F/21	Mélanome métastatique	+	+	+	2 semaines	+	Encéphalite nécrosante	+	+	/
Chatak et al. 1970	Cas 1 F/69	Carcinome métastatique du sein	—	+	+	2 semaines	—	Encéphalite granulomateuse et nécrosante	+	+	(+)
Wolf et al. 1953	M/57	Leucémie myéloïde chronique	—	+	+	3 mois	—	Myélite nécrosante	+	/	+
Lemaire et al. 1962	F/41	Leucémie myéloïde chronique	+	+	—	Douteuse	—	Encéphalite nécrosante	(+)	—	/
Chatak et al. 1970	Cas 2 F/83	Leucémie myéloïde chronique	+	+	—	—	—	Granulome nécrotique unique	+	+	/
Théologides et al. 1966	F/55	Myélome multiple	+	+	+	10 semaines	—	Encéphalite nécrosante hémorragique	+	/	/

+ = présence de ; — = absence de ; / = pas d'indication ; (+) = réaction inflammatoire très discrète.

TABLEAU III (suite)

Auteur	Sexe/ Age	Maladie de base	Traitement immuno- nosupprimeur			Durée d'évolution du syndrome neurologique	Toxoplasmose extracérébrale	Lésions toxoplas- miques du SNC	Intensité des phénomènes Inflammatoires		
			Stéroïdes	Cytostatiques	IX				Parenchyme	Vaisseaux	Méninges
O'Reilly 1954.	F/10	Réticulosarcome	—	—	+	7 jours	+	Encéphalite granulomateuse	(+)	(+)	/
Carey et al. 1973	F/57	Lymphosarcome	+	+	+	/	—	Encéphalite diffuse	/	/	/
Cheever et al. 1965.	M/27	Maladie de Hodgkin	+	+	+	3 mois	+	Encéphalite nérosante	(+)	/	/
Vietzke et al. 1968	F/50	Maladie de Hodgkin	+	+	—	2 semaines	+	Encéphalite nérosante	+	/	—
De Crousaz et al. 1972	F/37	Maladie de Hodgkin	+	+	—	9 mois	—	Encéphalite granulomateuse	+	+	+
Carey et al. 1973	M/54	Maladie de Hodgkin	+	+	+	/	—	Encéphalite nérosante	/	/	/
Cas 4	F/31	Maladie de Hodgkin	+	+	+	/	—	Encéphalite diffuse	/	/	/
Cas 9	M/30	Maladie de Hodgkin	+	+	+	/	—	Encéphalite nérosante	/	/	/
Wuttke 1974	F/ 56	Maladie de Hodgkin	+	+	—	Douteuse	—	Encéphalite granulomateuse et nérosante	(+)	+	/
Cas personnel	F/36	Maladie de Hodgkin	+	+	+	1 jour	+	Encéphalite nérosante	(+)	(+)	(+)

vérifiés histologiquement (Hemsath *et al.*, 1956 ; Keel *et al.*, 1963), développée chez des patients au bénéfice de thérapeutiques connues pour déprimer l'immunité (Sell, 1968) ou atteints d'affections malignes. Nous n'avons pas retenu deux observations de toxoplasmose viscérale chez des leucémiques (Bernard *et al.*, 1962 ; Wertlake *et al.*, 1965), les rares pseudokystes intracérébraux mis en évidence n'ayant pas entraîné de réaction encéphalitique.

Ce tableau frappe d'emblée par la nette prépondérance des néoplasies malignes du système lympho-hématopoïétique et particulièrement de la maladie de Hodgkin. Cette relation lymphome malin-toxoplasmose a été étudiée de façon approfondie (Vietzke *et al.*, 1968 ; Carey *et al.*, 1973). Il est bien établi que les déficiences immunitaires survenant au cours d'affections malignes, traitées ou non, augmentent la sensibilité aux infections (Gold, 1974). Il s'agit le plus souvent de complications bactériennes, mais il n'est pas rare que des organismes moins courants soient impliqués (Gold, 1974 ; Simon *et al.*, 1974) parmi lesquels *Toxoplasma gondii*. Les agents immunosuppresseurs seuls peuvent diminuer la résistance naturelle à la toxoplasmose (Remington, 1970) ou favoriser sa réactivation lorsqu'elle est latente. Ce phénomène a été démontré expérimentalement (Frenkel, 1957) et confirmé chez des patients indemnes de néoplasie dont les défenses immunologiques avaient été artificiellement diminuées à la suite du traitement nécessité par une greffe rénale (Reynolds *et al.*, 1966 ; Flament-Durand *et al.*, 1967). Le lymphome seul peut inciter le parasite à se manifester (Hemsath *et al.*, 1956 ; Keel *et al.*, 1963). Il ne faut donc pas dissocier les conséquences des mesures thérapeutiques et de la maladie sur les mécanismes immunitaires, leur mode d'action étant vraisemblablement analogue.

Plus de la moitié des observations, dont la nôtre, se distinguent par l'absence de lésions toxoplasmiques hors du système nerveux central. La spécificité de l'atteinte encéphalique peut relever de plusieurs mécanismes pathogéniques. Pour des raisons inconnues, le système nerveux de l'adulte, dont la résistance est gravement compromise (néoplasie avancée, agents immunosuppresseurs), est particulièrement vulnérable (Chatak *et al.*, 1970) ; une défaillance de ses propres défenses immunitaires a été invoquée (Théologides *et al.*, 1966), le reste de l'organisme luttant de manière efficace ; on a également parlé de l'impossibilité pour les anticorps de traverser la barrière hématoencéphalique ; cette hypothèse est moins séduisante, car c'est la dépression de l'immunité cellulaire qui paraît prépondérante (Carey *et al.*, 1973). La limitation d'expansion du cerveau gonflé par un œdème inflammatoire est un facteur non négligeable dans l'explication de cette sensibilité (Frenkel, 1972). Un autre mécanisme à considérer est la réactivation de pseudo-

kystes toxoplasmiques intracérébraux latents, qui n'entraînent pas de réaction inflammatoire (Bernard *et al.*, 1962 ; Wertlake *et al.*, 1965). En effet, le parasite peut être bien toléré puisque, sur un total de cent six cerveaux pris au hasard, des pseudokystes ont été trouvés dans quatre cas (Remington *et al.*, 1965).

RESUME

Dans sa description anatomo-clinique de deux cas de maladie de Hodgkin traités par des agents immunodépresseurs et compliqués d'une encéphalopathie, l'auteur insiste sur la discrétion extrême de la réaction inflammatoire encéphalique, qu'il attribue en partie aux conséquences néfastes de cette thérapeutique sur les défenses immunitaires. Il analyse les publications analogues de la littérature, qu'il compare à ses cas personnels. Dans le premier, d'évolution subaiguë, il pourrait s'agir d'une infection par deux virus distincts à inclusions intranucléaires, l'un de siège neuronal ne provoquant qu'un foyer d'oedème modeste localisé dans le bulbe, l'autre de siège glial cérébral entraînant une réaction tissulaire plus nette. En l'absence de culture et de vérification au microscope électronique, il est impossible de préciser leur nature respective. Le second cas, d'évolution au contraire suraiguë, révèle une quantité extraordinaire de toxoplasmes en périphérie de plusieurs nécroses non systématisées.

BIBLIOGRAPHIE

- ASTRÖM K.E., MANCALL E.L., RICHARDSON E.P. jr Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain*, 1958, 81, 93-111.
- BAMATTER F. The differential diagnosis of congenital toxoplasmosis. In : Hentsch D., *Toxoplasmosis*, Hans Huber Publishers, 1971, 97-109.
- BERNARD J., BOIRON M., LÉVY J.P., RIPAULT J., DESMONTS G. Toxoplasmose généralisée, associée à une leucémie aiguë. *Nouv. Rev. franç. Hémat.*, 1962, 2, 910-914.
- BERRY R.G., CHAMBERS R.A., CRACCO J., DUCKETT S., GRAZIANI L., McFARLAND H. SSPE associated with two cerebral viruses. *Proceedings of the 6th international congress of neuropathology*, Paris, 1970, 1019-1020.
- BREITFELD V., HASHIDA Y., SHERMAN F.E., ODAGIRI K., YUNIS E.J. Fatal measles infection in children with leukemia. *Lab. Invest.*, 1973, 28, 279-291.
- CAREY R.M., KIMBALL A.C., ARMSTRONG D., LIEBERMAN P.H. Toxoplasmosis. Clinical experiences in a cancer hospital. *Amer. J. Med.*, 1973, 54, 30-38.
- CHEEVER A.W., VALSAMIS M.P., RABSON A.S. Necrotizing toxoplasmic encephalitis and herpetic pneumonia complicating treated Hodgkin's disease. *New Engl. J. Med.*, 1965, 272, 26-29.
- Conference on measles virus and subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology (Minneapolis)*, 1968, 18, 1-192.
- CROMPTON M.R., TEARE R.D. Encephalitis after the reduction of steroid maintenance therapy. *Lancet*, 1965, 2, 1318-1320.
- DAYAN A.D. Chronic encephalitis in children with severe immuno-deficiency. *Acta neuropath. (Berl.)*, 1971, 19, 234-241.
- DAYAN A.D. Encephalitis due to simultaneous infection by herpes simplex and measles viruses. *J. Neurol. Sci.*, 1971, 14, 315-323.
- DAYAN A.D., BHATTI I., GOSTLING J.V.T. Encephalitis due to herpes simplex in a patient with treated carcinoma of the uterus. *Neurology (Minneapolis)*, 1967, 17, 609-613.
- DE CROUSAZ G., DE TRIBOLET N. Lymphogranulome de Hodgkin stabilisé et encéphalite nécrosante à toxoplasme. *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.*, 1972, 110, 1-12.

- DORFMAN L.J. Cytomegalovirus encephalitis in adults. *Neurology (Minneapolis)*, 1973, 23, 136-144.
- DORFMAN L.J., FORNO L.S. Paraneoplastic encephalomyelitis. *Acta neurol. scand.*, 1972, 48, 556-574.
- FLAMENT-DURAND J., COERS C., WAELEBROECK C., VAN GEERTRUYDEN J., TOUSSAINT Ch. Encéphalite et myosite à toxoplasmes au cours d'un traitement immuno-dépresseur. *Acta clin. belg.*, 1967, 22, 44-54.
- FRENKEL J.K., FRIEDLANDER S. Toxoplasmosis. Pathogenesis of neonatal disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Public Health Service Publication no. 141*. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., 1951.
- FRENKEL J.K. Effects of cortisone, total body irradiation and nitrogen mustard on chronic, latent toxoplasmosis. *Amer. J. Path.*, 1957, 33, 618-619.
- FRENKEL J.K. Toxoplasmosis. In : Minckler J., *Pathology of the nervous system*. McGraw Hill, New York, 1972, vol. 3, 2521-2538.
- GHATAK N.R., POON T.P., ZIMMERMAN H.M. Toxoplasmosis of the central nervous system in the adult. *Arch. Path.*, 1970, 89, 337-348.
- GLASER G.H., PINCUS J.H. Limbic encephalitis. *J. nerv. ment. Dis.*, 1969, 149, 59-67.
- GOLD E. Infections associated with immunologic deficiency diseases. *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, 58, 649-659.
- HEMSATH F.A., PINKERTON H. Disseminated cytomegalic inclusion disease and disseminated toxoplasmosis in an adult with myeloid metaplasia. *Amer. J. clin. Path.*, 1956, 26, 36-41.
- HENDERSON B.E., ZIEGLER J.L., TEMPLETON A.C. Acute necrotizing encephalitis in a patient with Hodgkin's disease. A case report. *E. Afr. med. J.*, 1971, 48, 592-600.
- HOERNI B., CHAUVERGNE J. Aspects immunologiques de la maladie de Hodgkin. *Revue générale. France méd.*, 1969, 32, 449-459.
- KEEL H.J., ROTH W., KEISER G., REUTER F., MARTZ G. Über das Zusammen-treffen von Morbus Hodgkin und Toxoplasmose. *Schweiz. med. Wschr.*, 1963, 93, 1465-1469.
- LEDEBUR C.D. (von). Contribution à l'étude des mycoses cérébrales humaines (11 cas anatomocliniques). *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.*, 1968, 102, 79-123.
- LEMAIRE A., BOUDIN G., LAURAS A., DEBRAY J., LYON G. Toxoplasmose cérébrale découverte à l'examen anatomique d'une leucémie myéloïde compliquée de troubles psychiques. *Bull. Soc. méd. Hôp. (Paris)*, 1962, 113, 1102-1107.
- LYON G. Examen ultra-structural du cerveau dans trois encéphalopathies aiguës et chroniques au cours de déficits immunitaires. *Arch. franç. Pédiat.*, 1972, 29, 641-654.
- NARAYAN O., PENNEY J.B. jr, JOHNSON R.T., HERNDON R.M., WEINER L.P. Etiology of progressive multifocal leukoencephalopathy. Identification of papova-virus. *New Engl. J. Med.*, 1973, 289, 1278-1282.
- O'REILLY M.J.J. Acquired toxoplasmosis: an acute fatal case in a young girl. *Med. J. Aust.*, 1954, 2, 968-969.
- PRICE R., CHERNIK N.L., HORTA-BARBOSA L., POSNER J.B. Herpes simplex encephalitis in an anergic patient. *Amer. J. Med.*, 1973, 54, 222-228.
- REMINGTON J.S. Toxoplasmosis: recent developments. *Ann. Rev. Med.*, 1970, 21, 201-218.
- REMINGTON J.S., CAVANAUGH E.N. Isolation of the encysted form of toxoplasma gondii from human skeletal muscle and brain. *New Engl. J. Med.*, 1965, 273, 1308-1310.
- REYNOLDS E.S., WALLS K.W., PFEIFFER R.I. Generalized toxoplasmosis following renal transplantation. *Arch. intern. Med.*, 1966, 118, 401-405.
- RICHARDSON E.P. jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *New Engl. J. Med.*, 1961, 265, 815-823.
- SCHNECK S.A. Neuropathological features of human organ transplantation. I. Probable cytomegalovirus infection. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1965, 24, 415-429.
- SELL S. Immunological deficiency diseases. *Arch. Path.*, 1968, 86, 95-107.
- SIMON H.B., SCHILLER A.L. Listeria sepsis complicating Hodgkin's disease. *New Engl. J. Med.*, 1974, 291, 516-524.
- Symposium on Hodgkin's disease. *Arch. intern. Med.*, 1973, 131, 331-459.
- THEOLOGIDES A., OSTERBERG K., KENNEDY B.J. Cerebral toxoplasmosis in multiple myeloma. *Ann. intern. Med.*, 1966, 64, 1071-1074.

- VERHAART W.J.C. Polio-encephalopathy or masked encephalitis in familial hypogammaglobulinaemia. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1961, 20, 380-385.
- VIETZKE W.M., GELDERMAN A.H., GRIMLEY P.M., VALSAMIS M.P. Toxoplasmosis complicating malignancy. Experience at the National Cancer Institute. *Cancer*, 1968, 21, 816-827.
- WERTLAKE P.T., WINTER T.S. Fatal toxoplasma myocarditis in an adult patient with acute lymphocytic leukemia. *New Engl. J. Med.*, 1965, 273, 438-440.
- WHITE H.H., KEPES J.H., KIRKPATRICK C.H., SCHIMKE R.N. Subacute encephalitis and congenital hypogammaglobulinemia. *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1972, 26, 359-365.
- WIERNIK P.H. Hodgkin's disease 1974. *Johns Hopk. Med. J.*, 1974, 135, 25-32.
- WOLF A., KAUFMAN M.A., COWEN D. Adult toxoplasmosis. *Trans. Amer. neurol. Ass.*, 1953, 78, 284-286.
- WUTTKE H. Lymphogranulomatose mit Toxoplasmose-Enzephalitis. *Dtsch. med. Wschr.*, 1974, 99, 1689-1691.
- YOUNG R.C., CORDER M.P., BERARD C.W., DE VITA V.T. Immune alterations in Hodgkin's disease. *Arch. intern. Med.*, 1973, 131, 446-454.

B. SARBACH

Division de Neuropathologie
et Clinique de Neurologie
de l'Université de Genève
Boulevard de la Cluse, 40
1211 Genève 4 (Suisse)
